

Effects of High Fat Diet and High Intensity Aerobic Training on Interleukin 6 Plasma Levels in Rats

Rozita Fathi^{1*}, Maryam Ebrahimi², Sajjad Khenar Sanami³

1- Associate Professor, Department of Exercise Physiology, Mazandaran University, Mazandaran, Iran

2- Ph.D. Candidate, Department of Exercise Physiology, Mazandaran University, Mazandaran, Iran

3- M.Sc., Department of Exercise Physiology, Mazandaran Olum-Tahghighat branch of Islamic Azad University, Mazandaran, Iran

*Corresponding Address: Postal Code: 4741613534, Department of Exercise Physiology, Mazandaran University, Mazandaran, Iran
Email: r.fathi@umz.ac.ir

Received: 23/Jan/2015, Accepted: 06/Oct/2015

Abstract

Objective: Interleukin 6 (IL6) is a pro-inflammatory cytokine that plays an important role in obesity and related metabolic disorders. Also, exercise training has been offered in obesity prevention and immune system improvement. Hence, this study intends to survey the effects of high fat diet and high intensity aerobic training on plasma levels of IL6 in rats.

Methods: We divided 28 male Wistar rats into two control groups with normal (CN) or high fat (CH) diet and two training groups with normal (EN) or high fat (EH) diet. The training groups ran for 60 minutes on a treadmill at 35 m/min for 5 days/week (75% VO₂ max). After 8 weeks, we collected blood samples for plasma IL6 assessment. Two-way ANOVA was used for statistical analysis ($P \leq 0.05$).

Results: The high fat diet significantly increased the rats' weights and plasma IL6 levels. Performance of 8 weeks of high intensity aerobic training increased IL6 levels in the normal diet group and decreased IL6 levels in the high fat diet group. This change was not significant in the normal diet group.

Conclusion: High fat diets probably induced inflammation due to elevated IL6 levels. High intensity aerobic training for 8 weeks significantly decreased IL6 levels.

Keywords: High intensity aerobic training, High fat diet, Interleukin 6, Obesity, Rat

Modares Journal of Medical Sciences: *Pathobiology*, Vol. 18 (2015-2016), No.3, Pages: 109-116

تأثیر رژیم غذایی پرچرب و تمرین هوازی شدید بر سطوح پلاسمایی اینترلوکین ۶ در موش صحرایی

رزینا فتحی^{۱*}، مریم ابراهیمی^۲، سجاد خنار صنی^۳

- ۱- دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، مازندران، ایران
- ۲- دانشجوی دکتری تخصصی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، مازندران، ایران
- ۳- کارشناس ارشد، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد علوم تحقیقات مازندران، دانشگاه آزاد اسلامی، مازندران، ایران

*آدرس نویسنده مسئول: ایران، بابلسر، کدپستی: ۴۷۴۱۶۱۳۵۳۴، پردیس دانشگاه مازندران، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، گروه بیوشیمی و متابولیسم ورزشی
Email: r.fathi@umz.ac.ir

پذیرش مقاله: ۹۴/۰۷/۱۴

دریافت مقاله: ۹۳/۱۱/۰۳

چکیده

هدف: اینترلوکین ۶، سایتوکاینی پیش التهابی است که در چاقی و اختلالات متابولیک وابسته به آن نقش مهمی ایفا می‌کند. همچنین ورزش و فعالیت بدنی برای پیشگیری از چاقی و بهبود سیستم ایمنی بدن پیشنهاد شده است. از این رو، هدف پژوهش حاضر، بررسی اثر رژیم غذایی پرچرب و تمرین هوازی شدید بر سطوح پلاسمایی اینترلوکین ۶ در موش بود. **مواد و روش‌ها:** ۲۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار، به‌طور تصادفی به ۲ گروه کنترل با تغذیه طبیعی و تغذیه پرچرب و دو گروه تمرینی با رژیم غذایی طبیعی و رژیم غذایی پرچرب تقسیم شدند. گروه‌های تجربی ۵ روز در هفته، هر جلسه به مدت ۱ ساعت، با سرعت ۳۵ متر بر دقیقه روی تردمیل به دوییدن پرداختند (۷۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی). پس از ۸ هفته، نمونه‌های خونی آزمودنی‌ها به‌منظور بررسی تغییرات سطوح پلاسمایی اینترلوکین ۶ استفاده شدند. از آزمون تحلیل واریانس دو طرفه برای بررسی فرضیه‌های تحقیق استفاده شد ($P < 0/05$). **نتایج:** رژیم غذایی پرچرب، باعث افزایش معنی‌دار وزن و سطوح اینترلوکین ۶ آزمودنی‌ها شد و ۸ هفته تمرین هوازی شدید، میزان اینترلوکین ۶ را در گروه با رژیم غذایی طبیعی افزایش و در گروه با تغذیه پرچرب کاهش داد که در گروه با رژیم طبیعی از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. **نتیجه‌گیری:** مصرف غذای پرچرب، احتمالاً با افزایش سطوح اینترلوکین ۶ باعث ایجاد شرایط التهابی می‌شود که تمرین هوازی شدید به مدت ۸ هفته می‌تواند سطوح بالای اینترلوکین ۶ به‌دنبال مصرف غذای پرچرب را به‌طور معنی‌داری کاهش دهد.

کلیدواژگان: رژیم غذایی پرچرب، تمرین هوازی شدید، اینترلوکین ۶، چاقی، موش صحرایی

مجله علوم پزشکی مدرس: آسیب‌شناسی زیستی، دوره ۱۸، شماره ۳، پاییز ۱۳۹۴، صفحات: ۱۰۹-۱۱۶

مقدمه

مایوسیت‌ها و انواع سلول‌های اندوکراین تولید می‌شود [۱]. افزایش سطوح شاخص التهابی IL-6، با مقاومت به انسولین و افزایش خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ ارتباط دارد [۲] و نشان داده

اینترلوکین ۶ (Interleukin 6: IL-6)، سایتوکاینی با عملکرد چندگانه است که توسط سلول‌های مختلف مانند سلول‌های ایمنی، فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال،

تأثیر رژیم غذایی پرچرب و تمرین بر IL-6

جدول ۱ میانگین وزن آزمودنی‌ها

وزن اولیه (gr)	وزن نهایی (gr)	گروه
۳۰۷/۵±۳۰/۵۵	۳۹۵/۱۷±۶۹/۵۷	گروه CN
۲۸۷/۸۳±۲۹/۸۶	۴۱۱/۵±۵۵/۳۸	گروه CH
۳۰۳/۲۵±۱۸/۵۳	۳۸۰/۵±۲۰/۵	گروه EN
۳۰۱/۶۳±۳۳/۸۸	۴۴۳/۸۶±۴۸/۹۹	گروه EH

تغذیه آزمودنی‌ها: ۴ هفته پیش از شروع برنامه تمرینی، گروه با تغذیه طبیعی از غذای استاندارد موش و گروه با تغذیه پرچرب، مطابق با تحقیق سرنیواسان (Srinivasan) و همکاران (۲۰۰۵)، از غذای پرچرب که ترکیبی از پودر غذای استاندارد موش (۳۶۵ گرم/کیلوگرم)، چربی خوک [که در این پژوهش با چربی گوسفندی جایگزین شد (۳۱۰ گرم/کیلوگرم)]، کازین (Casein) (۲۵۰ گرم/کیلوگرم)، کلسترول (۱۰ گرم/کیلوگرم)، مخلوط ویتامین‌ها و مواد معدنی (۶۰ گرم/کیلوگرم)، DL متیونین (۳ گرم/کیلوگرم)، پودر مخمر (۱ گرم/کیلوگرم) و کلرید سدیم (۱ گرم/کیلوگرم) بود [۹] و توسط شرکت به پرور (ایران) تهیه شد، به صورت پلت استفاده کردند. ضمناً تمامی حیوانات در طول پژوهش دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند.

برنامه تمرینی

قبل از اجرای برنامه تمرینی، آزمودنی‌ها به مدت ۲ هفته با نحوه انجام فعالیت روی نوارگردان آشنا شدند. این برنامه شامل ۵ روز در هفته راه رفتن و دویدن روی تردمیل با سرعت ۵ تا ۸ متر در دقیقه و شیب صفر درجه و به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه بود. پس از آن، طی دو هفته، زمان و سرعت تمرین به تدریج افزایش یافت، تا جایی که، آزمودنی‌ها به مدت ۶ هفته دیگر، ۵ روز در هفته، هر روز به مدت ۱ ساعت (شامل ۵ دقیقه گرم کردن و ۵ دقیقه سرد کردن) با سرعت ۳۵ متر در دقیقه [تمرین شدید معادل ۷۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_{2max})] و با شیب صفر درجه روی تردمیل دویدند.

شده است که غلظت سرمی IL-6، رابطه مثبت قابل ملاحظه‌ای با سطوح چاقی و شاخص توده بدنی دارد [۱].

از سوی دیگر؛ مطالعات زیادی نشان داده‌است که مصرف غذاهای پرکالری و چاقی، با افزایش IL-6، انسولین و شاخص مقاومت به انسولین همراه است [۳-۶]. برخی از محققان نیز IL-6 را عامل القاگر ترشح انسولین از سلول‌های بتای پانکراس دانسته‌اند [۷].

یافته‌ها نشان داده‌است که افراد فعال، دارای سطوح پایین‌تر شاخص‌های التهابی سرمی هستند. همچنین محققان مشاهده کرده‌اند که افراد فعال، درصد چربی، IL-6 و انسولین سرمی پایین‌تری نسبت به افراد غیرفعال دارند. به عقیده بسیاری از پژوهشگران، ورزش دارای آثار ضد التهابی است و به دلیل اثر مثبتی که بر اندام‌های داخلی بدن دارد، موجب کاهش مقادیر برخی از میانجی‌های التهابی می‌شود [۵، ۸]. از این رو، هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر رژیم غذایی پرچرب بر سطوح پلاسمایی IL-6 و همچنین مشاهده تأثیر مداخله تمرین هوازی شدید بر این عامل بود.

مواد و روش‌ها

آزمودنی‌های تحقیق

۲۸ سر موش ویستار با میانگین سنی ۶ هفته از انستیتو پاستور آمل خریداری شد و پس از انتقال به محیط آزمایشگاه جانوری دانشگاه مازندران و آشنایی با محیط جدید (در محیطی با دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و چرخه روشنایی - تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت) و نحوه فعالیت روی نوارگردان، به‌طور تصادفی در ۲ گروه کنترل با تغذیه طبیعی (CN) (C: بی تمرین، N: رژیم طبیعی) و تغذیه پرچرب (CH) (H: رژیم پرچرب) ($n=6$ در هر گروه) و دو گروه تمرینی با رژیم غذایی طبیعی (EN) (E: تمرین کرده) و رژیم غذایی پرچرب (EH) ($n=8$ در هر گروه) قرار داده شدند. جدول ۱ میانگین وزن آزمودنی‌های گروه‌های مختلف را نشان می‌دهد.

نمونه‌گیری و روش‌های آزمایشگاهی

نمونه‌های خونی، ۷۲ ساعت پس از آخرین وهلهٔ تمرینی و در حالت ناشتایی مستقیماً از بطن راست آزمودنی‌ها جمع‌آوری شد و بعد از ۱۵ دقیقه سانتریفوژ با سرعت ۵۰۰۰ دور در دقیقه، نمونه‌های پلاسمایی به آزمایشگاه منتقل شدند. سطح پلاسمایی IL6 با استفاده از کیت الایزا اندازه‌گیری شد.

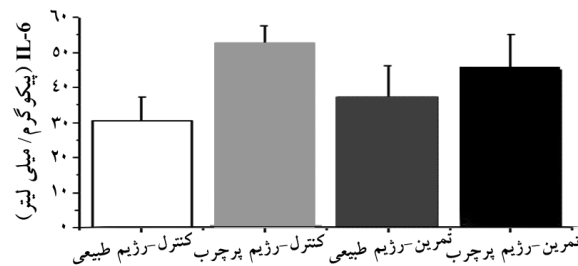
روش‌های آماری

پس از بررسی توزیع طبیعی داده‌ها با آزمون کولموگروف-اسمیرنوف (Kolmogorov-Smirnov Test)، به منظور بررسی آزمون فرضیه‌های تحقیق، از آزمون تحلیل واریانس دو طرفه استفاده شد.

نتایج

با توجه به جدول ۱ و آزمون T جفت شده، وزن آزمودنی‌ها افزایش معنی‌داری داشت که در گروه با تغذیهٔ پرچرب بیشتر بود ($P < 0/05$).

سطح پلاسمایی IL-6 به طور معنی‌داری در گروه CH نسبت به CN ۷۱/۸ درصد افزایش پیدا کرد. همچنین سطوح IL-6 در گروه EH نسبت به گروه EN ۲۰/۳ درصد افزایش داشت که معنی‌دار نبود. به علاوه؛ انجام ۸ هفته تمرین هوازی شدید سطوح IL-6 در گروه EN نسبت به گروه CN را ۲۲/۲ درصد افزایش داد که معنی‌دار نبود، اما اجرای دورهٔ تمرینی ۸ هفته‌ای هوازی با شدت بالا، سطوح IL-6 در گروه EH نسبت به CH را به طور معنی‌داری کاهش داد (۱۶/۸ درصد) (شکل ۱ و جدول ۲).



شکل ۱ سطوح پلاسمایی IL-6 بر اساس میانگین و انحراف معیار

جدول ۲ آزمون تحلیلی متغیرهای مستقل و آثار برهم کنش آن‌ها بر IL-6

مرجع	مجموع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربعات	آماره F	Sig
درستی مدل آزمون	۱۶۵۳/۹۶۵	۳	۵۵۱/۳۲۲	۸/۵۰۳	۰/۰۰۱
عرض از مبدا	۴۴۳۸۵/۹۳۸	۱	۴۴۳۸۵/۹۳۸	۶۸۴/۵۹۳	۰/۰۰۰
تمرین	۱/۳۲۲	۱	۱/۳۲۲	۰/۰۲۰	۰/۸۸۸
رژیم غذایی	۱۴۱۲/۶۰۴	۱	۱۴۱۲/۶۰۴	۲۱/۷۸۸	۰/۰۰۰
تمرین*رژیم غذایی	۳۳۶/۲۹۷	۱	۳۳۶/۲۹۷	۵/۱۸۷	۰/۰۳۳
خطا	۱۴۲۶/۳۸۱	۲۲	۶۴/۸۳۵		
مجموع	۴۷۶۹۳/۰۰۰	۲۶			
تصحیحی نهایی	۳۰۸۰/۳۴۶	۲۵			

* اثر متقابل تمرین و رژیم غذایی

تأثیر رژیم غذایی پرچرب و تمرین بر IL-6

تحقیقات نشان داده‌است که سطوح IL-6 به سرعت و بلافاصله پس از انجام تمرینات شدید و حاد افزایش پیدا می‌کند و تا ۲۴ ساعت بعد به سطوح استراحتی خود باز می‌گردد [۱۷].

چندین توضیح احتمالی برای نتایج متفاوت مطالعات انجام شده در زمینه اثر تمرین بر سایتوکاین‌ها بیان شده است [۱۸]. اول، نوع، شدت و مدت فعالیت بدنی می‌تواند اثر متفاوتی بر نیمرخ سایتوکاین‌ها ایجاد کند. به عنوان مثال، افزایش بیشتر سایتوکاین‌ها به دنبال تمرینات برون‌گرا نسبت به درون‌گرا دیده شده است. همچنین دامنه افزایش سایتوکاین‌ها به طول مدت تمرین نیز بستگی دارد. به علاوه؛ باید در نظر داشت که فعالیت سایتوکاین‌ها به دنبال تمرین، تنها محدود به یک کدام از آن‌ها نمی‌شود، به عنوان مثال علاوه بر IL-6، IL-1 نیز سهمی در افزایش فعالیت سایتوکاین‌ها به دنبال تمرین دارد [۱۹-۲۱].

در تحقیق حاضر تمرین هوازی شدید سطوح IL-6 را در گروه با تغذیه طبیعی افزایش داد که از لحاظ آماری معنی‌دار نبود، اما در گروه با رژیم غذایی پرچرب، تمرین مقادیر IL-6 را نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری کاهش داد. عدم تغییرات معنی‌دار سطوح IL-6 به دنبال تمرین و رژیم غذایی طبیعی می‌تواند مربوط به برنامه تمرین و مدت زمان انجام تمرینات باشد. همچنین ممکن است نمونه‌برداری از پلاسما از آزمودنی‌ها به مدت ۷۲ ساعت پس از آخرین وهله تمرینی، باعث بازگشت سطوح IL-6 به سطوح استراحتی شده باشد. یافته‌های به دست آمده از مطالعات مسابقات ماراتن کپنهاگ (۱۹۹۶، ۱۹۹۷ و ۱۹۹۸) پیشنهاد می‌کند که ارتباط منفی‌ای بین افزایش زمان دویدن و افزایش سطوح IL-6 پلاسما وجود دارد [۲۲]. بنابراین دوندگان استقامتی مقادیر پایین‌تر IL-6 را نشان می‌دهند.

به علاوه؛ کاهش معنی‌دار دیده شده در مقادیر IL-6 به دنبال تمرین شدید، در آزمودنی‌های تحت رژیم غذایی پرچرب، می‌تواند نشان‌دهنده اثر مفید تمرین بر کاهش عاملهای التهابی به دنبال رژیم پرچرب باشد. فعالیت بدنی منظم، موجب محافظت بدن در برابر بیماری‌های مرتبط با التهاب عمومی

یافته‌های پژوهش حاضر نشان دادند که مصرف رژیم غذایی پرچرب، به مدت ۱۲ هفته، افزایش معنی‌داری در سطوح IL-6 موش‌ها نسبت به گروه کنترل با غذای طبیعی ایجاد کرد. همچنین القای رژیم غذایی پرچرب، سبب افزایش ۲۰/۳ درصدی سطوح IL-6 در گروه تمرین و رژیم غذایی پرچرب نسبت به گروه تمرین و رژیم غذایی طبیعی شد که از لحاظ آماری معنی‌دار نبود.

بسیاری از تحقیقات پیشین، مشابه تحقیق حاضر، افزایش معنی‌دار IL-6 به دنبال مصرف وعده‌های غذایی پرچرب را گزارش کرده‌اند که بسته به نوع چربی رژیم غذایی و دوز مصرفی، مقادیر مختلفی بیان شده است [۱۰-۱۳]. این افزایش معنی‌دار سطوح IL-6 می‌تواند نشانی بر وجود شرایط التهابی به دنبال مصرف رژیم غذایی پرچرب باشد.

مکانیسم دقیق پاسخ IL-6 به رژیم غذایی پرچرب، هنوز شناخته شده نیست. یک مکانیسم احتمالی، فراخوانی نوتروفیل‌ها به دنبال مصرف غذای پرچرب است که باعث تولید IL-6 می‌شود. پیشنهاد شده است که سایتوکاین‌ها، پل ارتباطی بین اختلال متابولیسم، چاقی و التهاب هستند [۱۱]. همچنین پیشنهاد شده است که یک سوم تولید IL-6 از بافت چربی نشأت می‌گیرد [۴، ۱۴]. بنابراین احتمال آن می‌رود که میزان تغییر سطوح IL-6 در آزمودنی‌های با مقدار بافت چربی مشابه نزدیک به هم باشد [۱۱].

با توجه به یافته‌ها، تمرین هوازی شدید به مدت ۸ هفته، تغییر معنی‌داری در سطوح IL-6 موش‌های با تغذیه طبیعی ایجاد نکرد. گو (Guo) و همکاران [۱۵] هم مشاهده کردند که تمرین شدید میزان IL-6 را تغییر معنی‌داری نداد، در حالی که، مقادیر IL-1 را افزایش داد. تحقیق دیگری نشان داد که ۶۰ دقیقه تمرین با شدت ۷۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی، میزان IL-6 را به طور معنی‌داری افزایش داد. آن‌ها بیان کردند که احتمالاً رهایش IL-6 در حین تمرین از عضلات فعال و اندام‌های ایمنی صورت می‌گیرد [۱۶]. از طرف دیگر؛ برخی از

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که رژیم غذایی پرچرب، مقادیر IL-6 را به‌طور معنی‌داری افزایش داد که می‌تواند نشان‌دهنده بروز التهاب و احتمالاً مقاومت انسولینی نیز باشد. همچنین مشاهده شد که تمرین هوازی با برنامه تمرینی پژوهش حاضر توانست افزایش معنی‌دار سطوح IL-6 به‌دنبال رژیم غذایی پرچرب را کاهش دهد. از آنجایی‌که IL-6 هم از سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و هم ضدالتهابی است، بررسی اثر تمرینات مختلف بر سطوح IL-6 احتیاج به تحقیقات بیشتری دارد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش در آزمایشگاه دانشکده تربیت بدنی دانشگاه مازندران انجام شده است. نویسندگان این مقاله بر خود لازم می‌دانند که از کلیه کارکنان معاونت پژوهشی دانشکده که در انجام این پژوهش ما را یاری نمودند تشکر و قدردانی نمایند.

مزمین درجه پایین می‌شود. این تأثیر طولانی‌مدت فعالیت‌بدنی ممکن است ناشی از پاسخ یک وهله فعالیت بدنی حاد باشد که قسمتی از آن توسط IL-6 مشتق‌شده از عضله، تعدیل می‌شود. نشان داده شده است که غلظت‌های فیزیولوژیک IL-6 موجب تحریک ره‌ایش سایتوکاین‌های ضد‌التهابی پذیرنده آنتاگونیست IL-1 و IL-10 در گردش می‌شود و تولید سایتوکاین پیش‌التهابی عامل نکروز دهنده تومور-آلفا (Tumor Necrosis Factor alpha: TNF- α) را مهار می‌کند. به‌علاوه؛ IL-6 موجب تحریک لیپولیز (Lipolysis) می‌شود. تأثیرات ضدالتهابی فعالیت بدنی ممکن است که موجب محافظت در برابر مقاومت انسولین ناشی از TNF- α شود [۲۳، ۲۴]. تنگ (Tang) و همکاران (۲۰۱۳) مشاهده کردند که ۸ هفته رژیم غذایی پرچرب باعث افزایش سطوح IL-6 و مقاومت به انسولین در موش‌ها شد. اما ۸ هفته تمرین هوازی باعث کاهش IL-6 و بهبود حساسیت انسولینی آزمودنی‌ها شد [۲۵].

منابع

- subclinical atherosclerosis: results from the Dallas Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27(9): 2043-9.
- [1] Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(3): 847-50.
- [2] Oberbach A, Lehmann S, Kirsch K, Krist J, Sonnabend M, Linke A, Tönjes A, Stumvoll M, Blüher M, Kovacs P. Long-term exercise training decreases interleukin-6 (IL-6) serum levels in subjects with impaired glucose tolerance: effect of the -174G/C variant in IL-6 gene. *Eur J Endocrinol* 2008; 159(2): 129-36.
- [3] Zirikli A, Abdullah SM, Gerdes N, MacFarlane L, Schönbeck U, Khera A, McGuire DK, Vega GL, Grundy S, Libby P, de Lemos JA. Interleukin-18, the metabolic syndrome, and
- [4] Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppel SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(4): 972-8.
- [5] Zhang YF, Yang YS, Hong J, Gu WQ, Shen CF, Xu M, Du PF, Li XY, Ning G. Elevated serum levels of interleukin-18 are associated with insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Endocrine* 2006; 29(3): 419-23.

- [6] Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, Capeau J, Feve B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17(1): 4-12.
- [7] Kim JH, Bachmann RA, Chen J. Interleukin-6 and insulin resistance. *Vitam Horm* 2009; 80: 613-33.
- [8] Gokhale R, Chandrashekara S, Vasanthakumar KC. Cytokine response to strenuous exercise in athletes and non-athletes--an adaptive response. *Cytokine* 2007; 40(2): 123-7.
- [9] Srinivasan K, Viswanad B, Asrat L, Kaul CL, Ramarao P. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening. *Pharmacol Res* 2005; 52(4): 313-20.
- [10] Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280(5): E745-51.
- [11] Lundman P, Boquist S, Samnegård A, Bennermo M, Held C, Ericsson CG, Silveira A, Hamsten A, Tornvall P. A high-fat meal is accompanied by increased plasma interleukin-6 concentrations. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17(3): 195-202.
- [12] Müller S, Martin S, Koenig W, Hanifi-Moghaddam P, Rathmann W, Haastert B, Giani G, Illig T, Thorand B, Kolb H. Impaired glucose tolerance is associated with increased serum concentrations of interleukin 6 and co-regulated acute-phase proteins but not TNF-alpha or its receptors. *Diabetologia* 2002; 45(6): 805-12.
- [13] Cai D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA, Hansen L, Lee J, Shoelson SE. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat Med* 2005; 11(2): 183-90.
- [14] Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, Coppel SW. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(12): 4196-200.
- [15] Jianjun G. Influence of chronic training with different intensities on the production of cytokines in rat enterocoelia macrophage [J]. *Chinese Journal of Sports Medicine* 1999; 2: 008.
- [16] Junzong P. Effect of different training loads on immunologic parameters in mice [J]. *Chinese Journal of Sports Medicine* 1996; 3.
- [17] Smith JA. Guidelines, standards, and perspectives in exercise immunology. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27(4): 497-506.
- [18] Pedersen BK, Ostrowski K, Rohde T, Bruunsgaard H. The cytokine response to strenuous exercise. *Can J Physiol Pharmacol* 1998; 76(5): 505-11.
- [19] Bagby GJ, Crouch LD, Shepherd RE. Exercise and cytokines: Spontaneous and elicited responses. In: Hoffman-Goetz L (ed.). *Exercise and Immune Function*. New York: CRC Press, 1996; p: 55-78.
- [20] Cannon JG, Kluger MJ. Endogenous pyrogen activity in human plasma after exercise. *Science* 1983; 220(4597): 617-9.
- [21] Evans WJ, Meredith CN, Cannon JG, Dinarello CA, Frontera WR, Hughes VA, Jones

- BH, Knuttgen HG. Metabolic changes following eccentric exercise in trained and untrained men. *J Appl Physiol* (1985) 1986; 61(5): 1864-8.
- [22] Mastorakos G, Chrousos GP, Weber JS. Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77(6): 1690-4.
- [23] Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* (1985) 2005; 98(4): 1154-62.
- [24] Petersen AM, Pedersen BK. The role of IL-6 in mediating the anti-inflammatory effects of exercise. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57 Suppl 10: 43-51.
- [25] Tang H, Xie MH, Lei Y, Zhou L, Xu YP, Cai JG. The roles of aerobic exercise training and suppression IL-6 gene expression by RNA interference in the development of insulin resistance. *Cytokine* 2013; 61(2): 394-405.